

**A szív és a tüdő érintettségének vizsgálata  
echocardiographiával szisztémás szklerózisban**

**PhD tézis összefoglaló**

**Dr. Ágoston Gergely**

**Szegedi Tudományegyetem**

**Általános Orvostudományi Kar**

**II-es számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai  
Központ**

**Szeged**

**2015**

**A szív és a tüdő érintettségének vizsgálata  
echocardiographiával szisztémás szklerózisban**

**PhD tézis összefoglaló**

**Dr. Ágoston Gergely**

**Témavezető:**

**Prof. Dr. Varga Albert PhD**

**Szegedi Tudományegyetem**

**Általános Orvostudományi Kar**

**II-es számú Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai  
Központ**

**Szeged**

**2015**

## BEVEZETŐ

A szisztémás szklerózis (SSc) egy krónikus, kötőszöveti betegség, melyet testszerte kialakuló vaszkuláris lézió és fibrózis jellemez. A betegség megjelenése és prognózisa széles határok között változik. A legtöbb esetben a bőr megvastagodása észlelhető és ehhez a belső szervek különböző kiterjedésű és fokú érintettsége társul. Fokozott figyelmet igényel a szervi érintettség abban az esetben, ha a tüdőről, a szívizomzatról, illetve a veséről van szó. A kötőszöveti betegségek közül a szisztémás szklerózishoz kapcsolódik a legmagasabb mortalitás. Az orvosi gyakorlatban különösen problematikus a lappangó, gyakran szubklinikus kardiális érintettség. A szívizomzat érintettsége már korán, a betegség kezdetén jelen van, évekkal megelőzi a tünetek kialakulását. Amennyiben a miokardium érintettségének klinikai jelei már egyértelműek, ez a prognózis szempontjából meghatározó, kedvezőtlen faktor. A szív minden

struktúrája érintett lehet, mely potenciálisan szívelégtelenséghez vezethet. A szív elsődleges érintettsége a tüdő és vese érintettségétől függetlenül is kialakulhat, jelezve a betegség szövődményeinek eltérő patofiziológiai mechanizmusát. A kialakuló vaszkuláris károsodás és fibrózis a koszorúerek mikrocirkulációját rontja, ezáltal a miokardium funkciója károsodik. A tüdő érintettsége szintén meghatározó szövődménye a szklerodermának és sokkal gyakoribb, mint más kötőszöveti betegségekben. Alapvetően két megjelenési forma különíthető el, az intersticiális tüdőbetegség és a pulmonális hipertónia. A tüdőerek izolált érintettsége, valamint az intersticiális tüdőbetegség a pulmonális hipertónia leggyakoribb oka, azonban kialakulásában szerepe van a bal kamra diasztolés funkciózavarának is. A pulmonális hipertónia, mint súlyos vaszkuláris komplikáció alapvetően meghatározza a betegség lefolyását, prognózisát, ugyanakkor ez az egyik

leggyakoribb mortalitási tényező. A pulmonális hipertónia rossz prognózisát a társbetegségeken kívül a késői diagnózis okozza, mivel a tünetek nem specifikusak és sokszor nem tulajdonítunk nekik megfelelő figyelmet. A diagnózis gyakran későn születik meg, amikor már súlyos struktúrális elváltozás van a tüdő érrendszerében és a folyamat irreverzibilis. A fentiekben említett tények miatt az elmúlt években a kutatások a pulmonális hipertónia korai diagnózisának lehetséges módszereire irányulnak.

## METÓDUS

2007. május és 2010. január között 220 szklerodermában szenvedő beteget vontunk be a multicentrikus tanulmányba. Ebből 42 betegnél vizsgáltuk a szív érintettségét, összehasonlítva 42 életkor, nem és társbetegségek szempontjából megegyező kontroll csoporttal.

### 1. Kardiális manifesztáció vizsgálata

Minden páciens részletes echocardiographiás vizsgálaton vett részt. A bal pitvar funkciójának vizsgálatára a hagyományos echocardiographiás technikák (pulzatis Doppler és szöveti Doppler) mellett speckle tracking alapú strain technikát alkalmaztunk.

Analízisünk során a bal pitvar három alapvető funkcióját vizsgáltuk. Amennyiben EKG kapuzás mellett a QRS komplexum kezdetétől mértünk, a strain görbék a pozitív csúcs longitudinális strain ( $\epsilon_{\text{pos peak}}$ ) értékét mutatták,

mely a bal pitvar rezervoár funkcióját tükrözte. A  $p$  hullám kezdetétől mért értékek a negatív longitudinális ( $\varepsilon_{\text{neg peak}}$ ) és a második pozitív longitudinális strain ( $\text{sec } \varepsilon_{\text{pos peak}}$ ) értékét szemléltették. A negatív strain érték a bal pitvar pumpa funkcióját, a második pozitív strain érték pedig a konduit funkciót ábrázolta.

## 2. Fekvőkerékpáros terheléses echocardiographia

Stressz echocardiographiát fekvőkerékpáros terheléssel végeztünk. A terhelés teljes ideje alatt szimultán echocardiographiás vizsgálatot folytattunk. A terhelés csúcán, amikor a beteg még tekerte az ergométert, a jobb kamrai kifolyótraktus pulzatilis Doppler görbáját, valamint a trikuszipidális regurgitáció folyamatos Dopplerrel mért sebességét rögzítettük. Abban a pillanatban, amikor a beteg abbahagyta a tekerést, a bal kamra kifolyótraktusának Doppler profilját, valamint a jobb és bal kamrai szisztolés és diasztolés paramétereket

rögzítettük. A méréseket igyekeztünk a terhelés csúcsán végezni, mivel a pihenő fázisban a becsült pulmonális nyomás és a verőtérfogat gyors csökkenésnek indul, így méréseinknek kisebb relevanciája lett volna. A becsült pulmonális szisztolés nyomás emelkedésében az 50Hgmm feletti cut-off értéket tekintettük szignifikánsnak, míg a terhelés csúcsán a 3 Wood egység felett mért pulmonális vaszkuláris rezisztencia jelentette a szignifikáns emelkedést.

### 3. Utánkövetéses vizsgálatok a terheléses echocardiographiás csoportban

21 ± 12 hónappal később azokban a betegekben, ahol korábban a terheléses echocardiographia során 40Hgmm feletti pulmonális nyomást mértünk, ismételten stressz echocardiographiás vizsgálatot végeztünk azonos protokoll szerint. Nem került sor terhelésre abban az



esetben ahol már nyugalomban 40 Hgmm feletti pulmonális nyomást mértünk.

## **A TÉZIS ELSŐDLEGES CÉLKITŰZÉSEI**

1. Annak felmérése, hogy a szklerodermás populációban speckle tracking alapú strain vizsgálattal a bal pitvar funkciójában milyen korai eltérések mutathatóak ki, melyek megelőzik a szimptómás kardiális manifesztációt.
2. Felmérni, hogy nagy létszámú szklerodermás betegpopuláción milyen echocardiographiás paraméterek prediktív jelentőségűek a stressz indukálta pulmonális hipertónia kialakulásában.
3. Választ kapni arra, hogy a stressz indukálta pulmonális hipertónia a későbbiekben prediszponálja-e a nyugalmi pulmonális hipertónia kialakulását.

## EREDMÉNYEK

1. A szklerodermás betegpopuláció nem mutatott szignifikáns különbséget a bal pitvar térfogatában ( $SSc = 24.9 \pm 5.3 \text{ ml/m}^2$  vs. kontroll csoport =  $24.7 \pm 4.4 \text{ ml/m}^2$ ,  $p = .8$ ), ugyanakkor szignifikánsan különböző bal kamrai diasztolés és bal pitvari strain paramétereket mértünk. Az  $E/e'$  hányados magasabb volt a szisztémás szklerózisban szenvedő betegpopulációban ( $SSc = 7.6 \pm 2.4$  vs. kontroll csoport =  $6.5 \pm 1.7$ ,  $p < .05$ ), és az  $\epsilon_{\text{pos peak}}$  és  $\text{sec } \epsilon_{\text{pos peak}}$  szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutatott. ( $SSc = 31.3 \pm 4.2\%$  vs. kontroll csoport =  $35.0 \pm 7.6\%$ ,  $p < .01$  és  $SSc = 18.4 \pm 4\%$  vs. kontroll csoport =  $21.4 \pm 7.6\%$ ,  $p < .05$ ). Érdekességként korrelációt találtunk az  $\epsilon_{\text{pos peak}}$  és az életkor között, azonban ez a kontroll csoportban volt megfigyelhető ( $R = -.59$ ,  $p < .001$ ) a szklerodermás betegpopulációban nem ( $R = -.09$ ,  $p = .57$ ).
2. A terheléses echocardiographiás protokollban szereplő csoportban 164 betegből 69 betegnél igazoltunk

szignifikáns stressz indukálta pulmonális hipertóniát (50Hgmm feletti pulmonális nyomás). Az univariáns analízis igazolta, hogy a stressz indukálta, 50Hgmm feletti pulmonális nyomás kialakulásában az életkornak, az intersticiális tüdőbetegség jelenlétének, a nyugalmi pulmonális nyomásnak, valamint a jobb és bal kamra diasztolés paramétereinek van szerepe. Megfigyeléseink szerint a terhelésre jelentkező pulmonális nyomásemelkedés mértéke nagyobb az 50 év feletti korosztályban ( $52 \pm 14$  Hgmm vs.  $43 \pm 8$  Hgmm,  $p < .001$ ), és magasabb emelkedett bal kamrai töltőnyomás- $E/e' > 8$  ( $59 \pm 17$  Hgmm vs.  $48 \pm 13$  Hgmm,  $p < .01$ ) esetén. Ezenkívül nagyobb mértékű pulmonális nyomásemelkedéssel jár a jobb kamra diasztolés diszfunkció,  $E'/A' < 0.8$  ( $52 \pm 11$  Hgmm vs.  $44 \pm 9$  Hgmm,  $p < .001$ ), és az intersticiális tüdőbetegség jelenléte ( $54 \pm 14$  Hgmm vs.  $48 \pm 12$  Hgmm,  $p < .05$ ). 89 beteg esetében noninvazív hemodinamikai paramétereket

is rögzítettünk (pulmonális vaszkuláris rezisztencia és perctérfogat). A terhelés csúcsán mért 3 Wood értéknél magasabb vaszkuláris rezisztencia a betegek 11%-nál jelentkezett, ehhez minden esetben 50Hgmm feletti pulmonális nyomás társult, ilyen jellegű eltérés a populáció 5%-át érintette. Az univariáns analízis nem mutatott olyan paramétert, mely prediktora lenne a terhelésre jelentkező 3 Wood egység feletti pulmonális vaszkuláris rezisztenciának.

3. Az utánkövetéses vizsgálat átlagosan  $21 \pm 12$  hónappal az első terheléses echocardiographiás vizsgálat után történt. A fenti időintervallum alatt két halálesetet regisztráltunk, 7 beteg esetében nyugalomban is igazolható pulmonális hipertónia alakult ki, ez a betegpopuláció 19% tette ki. Ez a megfigyelés arra enged következtetni, hogy a korábbi stressz indukálta pulmonális hipertónia megelőzte a későbbi nyugalmi pulmonális hipertónia kialakulását. 24 betegnél (65%) a

korábbi terheléses echocardiographiás vizsgálatához hasonlóan stressz indukálta pulmonális hipertónia alakult ki, 4 beteg esetében a terhelés hatására nem történt pulmonális nyomásemelkedés.

## ÚJ MEGFIGYELÉSEINK

1. A kétdimenziós speckle tracking echocardiographia egy megfelelően szenzitív módszer arra, hogy a bal pitvar funkciójának korai változásaira rámutasson olyan stádiumban, amikor a bal pitvar mérete, térfogata még nem mutat kóros eltérést, ezzel a korai miokardiális érintettségre enged következtetni.
2. Stressz indukálta pulmonális hipertónia a szisztémás szklerózisban szenvedő betegek közel felében megfigyelhető. A terhelés hatására kialakuló pulmonális hipertóniát a beteg életkora, az intersticiális tüdőbetegség jelenléte, valamint a jobb és bal kamra diasztolés funkciója határozza meg. A betegek csupán 5%-nál emelkedett a pulmonális vaszkuláris rezisztencia kóros értékre. A megfigyelések alapján arra következtethetünk, hogy a terhelés indukálta pulmonális hipertónia

mechanizmusa heterogén és kialakulását számos faktor befolyásolja.

3. A terheléses echocardiographia egy megfelelő, könnyen alkalmazható eljárás arra, hogy a pulmonális hipertónia kialakulására magas kockázattal rendelkező betegpopulációban nyomon kövessük a pulmonális keringés jellemzőit. A terhelés indukálta pulmonális hipertónia gyakran kedvezőtlen prognózissal jár, és következményként sok esetben kialakul a nyugalmi pulmonális hipertónia.



## TÉZISHEZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

1. **Agoston G**, Gargani L, Miglioranza MH, Caputo M, Badano LP, Moreo A, Muraru D, Mondillo S, Moggi Pignone A, Matucci Cerinic M, Sicari R, Picano E and Varga A. Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis. Cardiovascular Ultrasound. 2014;12:30. **IF:1.32**
2. **Ágoston G**, Gargani L, Hulló D, Kovács L, Forster T, Varga A. Bal pitvari diszfunkció vizsgálata speckle tracking technikával szisztémás szklerózisban. Cardiologia Hungarica 2014; 44:2–9.
3. Gargani L, Pignone A, **Agoston G**, Moreo A, Capati E, Badano LP, Doveri M, Bazzichi L, Costantino MF, Pavellini A, Pieri F, Musca F, Muraru D, Epis O, Bruschi E, De Chiara B, Perfetto F, Mori F, Parodi O, Sicari R, Bombardieri S, Varga A, Cerinic MM, Bossone E and Picano E. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in systemic

sclerosis: a multicenter study. American Heart Journal. 2013;165:200-7. **IF: 4.497**

4. Gargani L, **Agoston G**, Moreo A, Pratali L, Moggi Pignone A, Pavellini A, Doveri M, Musca F, Varga A. Picano E. Exercise-Doppler echocardiography in systemic sclerosis: a useful tool to track serial changes in pulmonary artery systolic pressure. European Journal of Echocardiography. 2011;12: 146.

## **EGYÉB A TÉZISSEL KAPCSOLATOS**

### **ABSZTAKTOK**

1. Gargani L, Doveri M, Bazzichi M, **Agoston G**, Costantino M.F, Nigro A, Bombardieri S, Sicari R, Varga A, Picano E. Ultrasound lung comets as a long-term prognostic determinants in systemic sclerosis. European Heart Journal, 2009 September, Supplement 1.
2. Gargani L, Moreo A, **Agoston G**, De Chiara B, Bruschi E, Varga A, Sicari R, Picano E. Stress and rest cardiac-chest ultrasound in systemic sclerosis. European Journal of Echocardiography, 2009 December, Supplement 2.
3. Gargani L, Bazzichi M, **Agoston G**, Constantino MF, Bombardieri S, Sicari R, Varga A, Picano E. Ultrasound lung comets as a long-term prognostic determinant in systemic sclerosis. European Journal of Echocardiography, 2009 December, Supplement 2.
4. Capati E, Gargani L, **Agoston G**, Doveri M, Bazzichi ML, Bombardieri S, Moggi Pignone A, Varga A, Sicari

R, Picano E. Ultrasound lung comets as a long-term prognostic determinant in systemic sclerosis: *European Heart Journal*, 2010; Supplement: 1, 743.

5. Gargani L, Moggi Pignone A, Capati E, **Agoston G**, Moreo A, Badano LP, Varga A, Bombardieri S, Matucci Cerinic M, Picano E. Exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis is mediated by an increase in pulmonary resistance, *European Journal of Echocardiography* 2010; Supplement 2, 148.
6. Capati E, **Agoston G**, Gargani L, Badano LP, Moreo A, Costantino F, Caputo ML, Mondillo S, Picano E, Sicari R. Left atrial myocardial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis. *European Heart Journal*, 2010; Supplement 1, 743.
7. Capati E, **Agoston G**, Gargani L, Badano LP, Moreo A, Costantino F, Caputo ML, Mondillo S, Sicari R, Picano E. Left atrial myocardial dysfunction detected by speckle

tracking in patients with systemic sclerosis. *European Journal of Echocardiography* 2010; Supplement 2, 32.

8. Gargani L, Moreo A, **Agoston G**, Doveri M, Bazzichi ML, Epis, O, Muscara M, Cataldo S, Bruschi E, Canesi B, Parodi O, Sicari R, Varga A, Bombardieri S, Picano E, Stress and rest cardiac-chest ultrasound in systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2010; 28, 153.
9. Gargani, L, Pignone AM, **Agoston G**, Moreo A, Pavellini A, Doveri M, Bazzichi L, Epis O, Bruschi E, Musca F, Badano L, Varga A, Bombardieri S, Sicari R, Picano E, Matucci M. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in SSc: a multicentre study, *Rheumatology*, 2012; 51:10.
10. Gargani L, Gosciniak P, Bruni C, **Agoston G**, Varga A, Sicari R, Picano E. Borderline right ventricular involvement in patients with systemic sclerosis without

pulmonary hypertension EHJ Cardiovascular Imaging, 2012;13, Supplement 1

11. Potthoff P, Gargani L, **Agoston G**, Moreo A, Pingitore A, Lombardi M, Varga A, Sicari R, Picano E. Determinants of right ventricular involvement in patients with systemic sclerosis. European Journal of Cardiovascular Imaging, 2013, Supplement
12. Milassin Á, Hulló D, Dobi D, **Ágoston G**, Varga J, Pálincás A, Varga A, Somfay A, Kovács L. A cardiopulmonális érintettség felmérése nem invazív terheléses vizsgálatokkal szisztémás szklerózisban. Immunológiai Szemle, 2013; 23-32.
13. Gargani L, **Agoston G**, Pignone AM, Moreo A, Badano LP, Bazzichi L, Costantino MF, Pieri F, Epis O, Bruschi E, De Chiara B, Mori F, Bombardieri S, Cerinic MM, Bossone E and Picano E. Response to letter to the editor by Rui Baptista, M.D., Rogerio Teixeira, M.D. American Heart Journal. 2013;166:e15-6.

14. Gargani L, **Agoston G**, Guiducci S, Moreo A, Bazzichi L, Bruschi E, Epis O, Bombardieri S, Cerinic MM, Picano E, Echocardiographic features and survival in a large cohort of systemic sclerosis. *European Heart Journal*, 2014;35, 668-669.